

# КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА ГІПЕРСПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПРИ ТЯЖКІЙ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ У ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ

Л.А. Іванова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** На базі пульмоалергологічного відділення обласної дитячої лікарні м. Чернівці обстежено 57 дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму, та 65 їхніх однолітків із середньотяжким варіантом захворювання. Показано, що за тяжкої БА у дітей вміст в конденсаті видихуваного повітря метаболітів оксиду азоту та альдегід- і кетопохідних 2,4-динітро-фенілглідрозонів нейтрального характеру зростає. У дітей, хворих на тяжку бронхіальну астму, неспецифічна гіперсприйнятливості бронхів вірогідно вища за рахунок гіперчутливості і гіперреактивності дихальних шляхів. Між показниками окисної модифікації білків, активністю каталази та індексом бронхоспазму за тяжкої БА встановлено прямий зв'язок. У дітей із середньотяжким перебігом астми виявлено зворотній зв'язок між активністю каталази, вмістом у конденсаті видихуваного повітря метаболітів оксиду азоту та індексом бронхоспазму.

**Ключові слова:** діти, бронхіальна астма, показники запалення бронхів.

## Вступ

Дотепер бронхіальна астма (БА) залишається одним із найпоширеніших респіраторних захворювань дитячого віку [6].

Останніми десятиліттями істотно змінилися уявлення про особливості формування, етіопатогенез БА, уніфіковано класифікацію й підходи до терапії у дитячому віці [3]. Показано, що тяжка астма є самостійним фенотипом захворювання, що має характерні риси. Це клінічна форма захворювання, що перебігає вкрай тяжко та характеризується наявністю постійних денних, нічних симптомів, частими загостреннями, які призводять до зниження функціональних легеневих параметрів і толерантності до фізичного навантаження, високим рівнем бронхіальної гіперреактивності [4,11].

Прогрес у вивченні патогенезу БА сприяв розумінню значущості двох основних чинників у розвитку захворювання — хронічного запалення й гіперсприйнятливості бронхів. З практичної точки зору викликає особливий інтерес взаємовідношення цих патогенетичних складових за тяжкої та середньотяжкої БА у дітей.

Використання спірографічного методу дослідження вентиляційної функції бронхів видається проблематичним за тяжкого перебігу БА, оскільки показане лише при стабільному стані хворого. Водночас навіть спірограма не відображає цілісної картини патологічних змін бронхолегеневої системи, через те, що при БА внаслідок хронічного запалення спочатку виникають клітинні біохімічні зміни, і тільки згодом — органічне ураження бронхів [1].

Для визначення ступеня запальних змін при БА використовують інвазивні методи морфологічного дослідження (біоптати бронхів, браш-біопсія, бронхоальвеолярний лаваж) і неінвазивні методики — визначення запальних біомаркерів в індукованому мокротинні, конденсаті видихуваного повітря (КВП), що об'єднуються рамками інфламатометрії [2,6]. Водночас наразі взаємозв'язок активності запального процесу бронхів та гіперсприйнятливості дихальних шляхів за тяжкої БА відносно середньотяжкого перебігу захворювання у дітей вивчені недостатньо.

**Мета** дослідження: провести порівняльне дослідження гіперсприйнятливості бронхів та запалення дихальних шляхів з урахуванням його маркерів у повітрі, що видихується, за тяжкої та середньотяжкої БА.

## Матеріал і методи дослідження

В умовах пульмоалергологічного відділення обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці обстежено 122 дитини шкільного віку, хворих на БА. У 57 дітей верифіковано тяжкий персистуючий варіант захворювання, ці хворі сформували першу (I, основну) клінічну групу, в якій питома частка хлопчиків становила 60,6%, середній вік пацієнтів сягав  $12,6 \pm 0,4$  року, а у міських поселеннях проживали 59,6% обстежених.

Середньотяжкий варіант перебігу БА визначався у 65 обстежених хворих (II клінічна група, порівняння). Хлопчиків серед дітей даної групи було 67,2% ( $p > 0,05$ ), середній вік пацієнтів сягав  $12,4 \pm 0,4$  року ( $p > 0,05$ ), в поселеннях міського типу проживали 56,4% дітей ( $p > 0,05$ ).

Діагноз БА встановлювали з урахуванням міжнародних стандартів GINA-2009 [8] та наказу МОЗ України №767 від 27.12.2005 р. [7]. При визначенні тяжкої астми враховували частоту появи симптомів упродовж тижня та кількість госпіталізацій за рік.

У всіх дітей під час госпіталізації в позанападному періоді збирали конденсат видихуваного повітря (КВП), в якому визначали вміст метаболітів оксиду азоту (мкмоль/л) за методикою Н.Л. Ємченка (1994), протеолітичну активність за лізисом азоальбуміну (лізис низькодисперсних білків, мл/год), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків, мл/год) та азоколу (лізис колагену, мл/год) [2]. Досліджували інтенсивність процесів окисної модифікації білків (ОМБ) основного та нейтрального характеру за їх реакцією з 2,4-динітрофенілглідрозином (2,4-ДНФГ) і активністю каталази [1].

Неспецифічну гіперсприйнятливості бронхів оцінювали за допомогою спірографічної проби з гістаміном з урахуванням гіперчутливості дихальних шляхів (ПК20Г), та їх гіперреактивності за даними дозозалежної кривої (ДЗК) [10]. При цьому зниження ПК20Г вказувало на підвищення гіперчутливості бронхів до гістаміну, а підвищення ДЗК — про посилення їх реактивності. Лабільність бронхів вивчали за показником лабільності бронхів (ПЛБ), який відображає оцінку їх спазму у відповідь на дозоване фізичне навантаження (ІБС-індекс бронхоспазму) та бронходилатацію після інгаляції салбутамола (ІБД-індекс бронходилатації) [5].

Усі дослідження були схвалені локальним етичним комітетом та проводились за інформованою згодою дітей та їхніх батьків.

Таблиця 1

## Показники окисної модифікації білків, активність каталази та вміст оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря в обстежених дітей (M±m)

Фенотипи бронхіальної астми	Активність каталази, мкмоль/хв*мг білка	Показники окисної модифікації білків		Вміст метаболітів оксиду азоту, мкмоль/л
		АКДНФГ* основного характеру, Е 430 мкмоль/г білка	АКДНФГ нейтрального характеру Е370 мкмоль/г білка	
Тяжка	24,6±2,4	67,5±7,0	6,8±0,7	47,1±2,7
Середньотяжка	23,4±2,8	45,1±5,3	4,8±0,5	40,1±1,6
P	НВ	<0,01	<0,01	<0,05

Примітка: \* — АКДНФГ — альдегід- і кетопохідні 2,4-динітрофенілгідразонів.

Таблиця 2

## Показники протеолітичної активності білків у конденсаті видихуваного повітря в обстежених дітей (M±m)

Фенотипи бронхіальної астми	Показники протеолітичної активності білків, мл/год		
	Азоальбумін	Азоказеїн	Азокол
Тяжка	1,45±0,07	1,41±0,05	0,19±0,01
Середньотяжка	1,53±0,03	1,37±0,05	0,23±0,02
P	НВ	НВ	НВ

Таблиця 3

## Показники гіперсприйнятливості бронхів при різному ступені тяжкості бронхіальної астми в обстежених дітей

Фенотипи бронхіальної астми	Показники лабільності бронхів, %			Показники гіперсприйнятливості бронхів	
	Індекс бронходилятації	Індекс бронхоспазму	Показник лабільності бронхів	Гіперчутливість (мг/мл)	Гіперреактивність (у. о.)
Тяжка	13,9±1,8	8,9±1,5	22,8±2,4	0,6±0,1	2,4±0,1
Середньотяжка	9,1±1,2	8,0±1,3	16,0±1,7	1,5±0,2	1,9±0,1
Pt	>0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

## Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показників окисної модифікації білків, активності каталази та вмісту оксиду азоту в конденсаті видихуваного повітря у представників створених клінічних груп наведені у таблиці 1.

Отримані результати дають підставу вважати, що вірогідно вищий вміст у КВП метаболітів оксиду азоту та АКДНФГ нейтрального характеру у пацієнтів з тяжкою БА відображає вищу активність запального процесу бронхів при даному фенотипі захворювання.

Нами досліджено протеолітичну активність білків за лізісом азоальбуміну (лізіс низькодисперсних білків), азоказеїну (лізіс високомолекулярних білків) та азоколу (лізіс колагену) у КВП за тяжкої по відношенню до середньотяжкої БА (табл. 2).

Попри відсутність відмінностей за показниками протеолітичної активності білків КВП у групах порівняння, активність лізису азоказеїну виявилась незначно вищою у хворих на тяжку астму, що, ймовірно, зумовлено виразнішим ступенем запалення бронхів.

Особливості реактивності дихальних шляхів за різної тяжкості БА в групах порівняння наведені в табл. 3.

Таким чином, отримані дані дають підстави вважати, що у дітей із тяжкою БА гіперсприйнятливості бронхів вірогідно вища, ніж в групі порівняння, як за рахунок гіперчутливості, так і за рахунок гіперреактивності дихальних шляхів.

Загалом отримані дані дають підстави вважати, що вивчені маркери активності запального процесу в бронхах (показники окисної модифікації білків, вміст метаболітів оксиду азоту, а також неспецифічна гіперчутливість та гіперреактивність бронхів) асоціюють із тяжким перебігом БА. Ці дані можна пояснити тим, що під дією запалення бронхів формується та закріплюється неспецифіч-

на гіперсприйнятливості, що непрямо підтверджується наявністю позитивного взаємозв'язку між показниками окисної модифікації білків і активності каталази та індексом бронхоспазму у хворих із тяжкою БА ( $r=0,59$ ;  $p=0,02$  та  $r=0,52$ ;  $p=0,02$ ). Натомість у дітей із середньотяжким перебігом астми встановлено зворотний зв'язок між активністю каталази, вмістом у КВП метаболітів оксиду азоту та індексом бронхоспазму ( $r=-0,45$ ;  $p=0,03$  та  $r=-0,31$ ;  $p=0,05$ ), що, можливо, підкреслює фенотипову неоднорідність тяжкої і середньотяжкої астми у дітей.

Таким чином, отримані дані дають підстави вважати, що показники запалення дихальних шляхів та їх неспецифічної гіперсприйнятливості бронхів у хворих на тяжку та середньотяжку астму слід враховувати при складанні індивідуалізованого плану лікування.

## Висновки

1. Вміст у конденсаті видихуваного повітря метаболітів оксиду азоту та АКДНФГ нейтрального характеру є вірогідно вищим у пацієнтів із тяжкою БА, що відображало більш виразну активність запального процесу бронхів при даному фенотипі захворювання.

2. Неспецифічна гіперсприйнятливості бронхів вірогідно вища у дітей, хворих на тяжку БА, за рахунок гіперчутливості і гіперреактивності дихальних шляхів порівняно із пацієнтами із середньотяжким перебігом захворювання.

3. Між показниками окисної модифікації білків і активності каталази та індексом бронхоспазму у хворих на тяжку БА існує прямий зв'язок ( $r=0,59$ ;  $p=0,02$  та  $r=0,52$ ;  $p=0,02$ ).

4. У дітей із середньотяжким перебігом астми існує зворотний зв'язок між активністю каталази, вмістом у конденсаті видихуваного повітря метаболітів оксиду азоту та індексом бронхоспазму ( $r=-0,45$ ;  $p=0,03$  та  $r=-0,31$ ;  $p=0,05$ ).

## ЛІТЕРАТУРА

1. Воротняк Т. М. Діагностична цінність показників окисної модифікації білків конденсату видихуваного повітря в дітей із тяжкою бронхіальною астмою / Т. М. Воротняк // Буковин. мед. вісн. — 2008. — Т. 12, № 2.
2. Воротняк Т. М. Особливості бронхіальної астми у дітей, залежно від активності запалення (клініка, лікування) / Т. М. Воротняк // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2009. — № 1. — С. 14—19.
3. Геппе Н. А. Новые международные рекомендации по бронхиальной астме у детей PRACTAL. Атмосфера / Н. А. Геппе, В. А. Ревякина // Пульмонология и аллергология. — 2008. — № 1. — С. 60—67.
4. Клиническая характеристика тяжелой бронхиальной астмы у детей и организация наблюдения больных: результаты многоцентрового национального исследования НАБАТ / А. Г. Чучалин, Л. М. Огородова, Ф. И. Петровский [та ін.] // Качественная клин. практика. — 2003. — № 4. — С. 23—33.
5. Новик Г. А. Спирометрия и пикфлоуметрия при бронхиальной астме у детей (практика оценки и мониторинга) : [учебн. пособ.] / Г. А. Новик, А. В. Боричев ; под ред. проф. И. М. Воронцова. — СПб. : ГПМА, 2007. — 68 с.
6. Особливості клітинного складу індукованого мокротиння у дітей з різними фенотипами бронхіальної астми / Т. Р. Уманець, Т. Д. Задорожна, В. Ф. Лапшин [та ін.] // ПАГ. — 2010. — № 2. — С. 12—15.
7. Протокол діагностики та лікування бронхіальної астми в дітей : наказ МОЗ України №767 від 27.12.2005 р. [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua>. — Назва з екрану.
8. Global initiative for asthma // Pocket guide for asthma management and prevention. — 2009. — 30 p.
9. Juniper E. F. Histamine and Methacholine inhalation tests / E. F. Juniper, D. W. Cockcroft, F. E. Hargreave. — Lund, Sweden, 1994. — 51 p.
10. Moore W. C. Severe asthma: an overview / W. C. Moore, S. P. Peters // J. Allergy Clin. Immunol. — 2006. — Vol. 117, № 3. — P. 487—494.

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ВОСПАЛЕНИЯ И ГИПЕРВОСПРИИМЧИВОСТИ  
ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ  
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ  
У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

*Л.А. Иванова*

**Резюме.** На базе пульмоаллергологического отделения областной детской больницы г. Черновцы обследовано 57 детей, больных тяжелой бронхиальной астмой, и 65 их сверстников со среднетяжелым вариантом заболевания. Показано, что при тяжелой бронхиальной астме у детей содержание в конденсате выдыхаемого воздуха метаболитов оксида азота и альдегид- и кетопроизводных 2,4-динитрофенилгидразонов нейтрофильного характера повышается. У детей с тяжелой бронхиальной астмой неспецифическая гипервосприимчивость бронхов достоверно выше за счет гиперчувствительности и гиперреактивности дыхательных путей. Между показателями окисной модификации белков, активностью каталазы и индексом бронхоспазма при тяжелой бронхиальной астме установлена прямая связь. У детей со среднетяжелым вариантом течения астмы обнаружена обратная связь между активностью каталазы, содержанием в конденсате выдыхаемого воздуха метаболитов оксида азота и индексом бронхоспазма.

**Ключевые слова:** Дети, бронхиальная астма, показатели воспаления бронхов.

**CLINICAL VALUE OF BRONCHIAL INFLAMMATION  
FACTORS AND RESPIRATORY  
WAYS HYPERRESPONSIVENESS  
UNDER THE SEVERE BRONCHIAL ASTHMA  
IN SCHOOLCHILDREN**

*L.A. Ivanova*

**Summary.** 57 children with severe bronchial asthma and their 65 age mates with the moderately severe cases were observed at the department of pulmonary disease and allergology of the Chernivtsi regional children hospital. The study showed that the content of nitric oxide metabolites and aldehyde and ketoderivatives of 2,4 dinitrophenylhydrazones of neutral character in the expired air condensate was presumably higher in patients with the severe bronchial asthma. Non-specific bronchial hyperresponsiveness was presumably higher in children suffering severe bronchial asthma due to bronchial hyperresponsiveness as well as hyperreactivity of the respiratory ways. The factors of oxidative albumins modification occurred significantly associated with catalase activity and factor of bronchial spasm in the patients with severe BA. In children with moderately severe course of the disease there was the inverse correlation between catalase activity, the content of nitric oxide metabolites in the expired air condensate and the factor of bronchial spasm.

**Key words:** children, bronchial asthma, bronchial inflammation factors.

## НОВОСТИ

**Мама может спасти своего ребенка от стресса**

Оказывается, у женщин, которые во время беременности принимают витамин В4 (холин), рождаются дети с низким уровнем гормона стресса кортизола.

Ответ на стресс в нашем организме вырабатывается гормон кортизол: именно он приводит организм в состояние «боеготовности». Однако длительное повышение уровня кортизола оказывает на организм неблагоприятное воздействие.

Недавно американские ученые выяснили, что мама может сделать своего ребенка стрессоустойчивым. Если женщина во время беременности принимает холин в больших дозах, то у ребенка в течение жизни будет низкий уровень кортизола.

**Источник:** <http://medexpert.org.ua>